Aus der Universitäts-Strahlenklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hess

Beitrag zur cytostatischen Chemotherapie des metastasierten Mammacarcinoms

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Bruno Wessel

aus Fronhausen/Lahn

Marburg 1978

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 15. 12. 78

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. F. Hess
Correferent: Prof. Dr. Bernhardt

Aus der Universitäts-Strahlenklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hess

Beitrag zur cytostatischen Chemotherapie des metastasierten Mammacarcinoms

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Bruno Wessel

aus Fronhausen/Lahn

Marburg 1978

Gewidmet meinen

Eltern

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsübersicht

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
	1. Statistik	5
	2. TNM-Klassifizierung	6
II.	THERAPIE DES MAMMACARCINOMS	7
	1. Operation	7
	2. Bestrahlung	8
	3. Hormontherapie	9
	4. Immuntherapie	9
	5. Chemotherapie	10
	a) Statistik	10
	b) Einteilung der Zytostatika	10
	c) Wirkungsmechanismus	12
	d) Anwendungsformen	14
	e) Dosierung, Nebenwirkungen	15
III.	THERAPIESCHEMA AN DER MARBURGER UNIVERSITÄTS-STRAHLENKLINIK	17
	1. Präcytostatische Therapie	17
	2. Cytostatische Therapie	17
	3. Nachsorge, Kontrolle des Therapieerfolges	19
	4. Methodik der Arbeit	20
	5. Unterlagen	20
	6. Ziel und Fragestellung der Arbeit	21
IV.	ERGEBNISSE	23
	1. Überlebenszeit	23
	2. Remissionsrate	24
	3. Remissionsdauer	25
	4. Anzahl der verabreichten Zyklen	26
	5. Alter der Patientinnen	26
	6. Histologie des Primärtumors	26
	7. Metastasen	26
	8. Vorbehandlung	27
V.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	28
VI.	AUSBLICK	31
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	32

VIII. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abb.1: 5-Jahres-Überlebensrate - Stadium bei Diagnose 5
" 2: Biochemische Wirkungsmechanismen 13
" 3: Überlebenszeit bei Pat. unserer Studie 34
" 4: Überlebenszeit: Vergleichskollektiv 35
" 5: Überlebenszeit - Alter 36
" 6: Überlebenszeit - Histologie des Primärtumors 37
" 7: Überlebenszeit - Menopause 38
" 8: Überlebenszeit - Axilla-LK-Metastasen 39
" 9: Überlebenszeit - Art der Metastasen 40
Tab.1: Dosierungen und Nebenwirkungen 16
" 2: Remissionsrate: modif. BRUNNER-Schema 41
" 3: Remissionsrate: VAC-Schema 41
" 4: Remissionsrate - Alter 42
" 5: Remissionsrate - Menopause 42
" 6: Remissionsrate - Art der Metastasen 42
" 7: Remissionsrate nach 9 Zyklen (modif. BRUNNER-Schema) 43
" 8: Remissionsrate nach 12 " " 43
" 9: Remissionsrate bezogen auf Metastasen 44
" 10: Remissionszeiten (modif. BRUNNER-Schema) 44
" 11: Anzahl verabreichter Zyklen 45
Abb.10: Alter der Patientinnen 46
Tab.12: Histologie des Primärtumors 47
" 13: Art der Fernmetastasen 47
" 14: Vorbehandlung 47
" 15: Literaturübersicht: Remissionsrate 48

IX. LITERATURVERZEICHNIS 49

I. Einleitung

1. Statistik

15% aller Krebserkrankungen und 24% der Krebserkrankungen der Frauen sind Mammacarcinome. Jährlich erkranken ca. 15 000 Frauen neu und ca. 10 000 Frauen sterben im Jahr an Brustkrebs (28).

Bei der Früherkennung des Mammacarcinoms können bis zu 90% der erkrankten Frauen geheilt werden. Kommen die Frauen aber erst beim Nachweis von Fernabsiedlungen, so haben sie keine Heilungschancen mehr (70). Die Fünf-Jahres-Überlebenszeit sinkt von 85% im Stadium I auf 10% im Stadium IV (34).

Die entscheidende Bedeutung der Frühdiagnose für die 5-Jahres-Überlebenschance von Brustkrebspatientinnen bei verschiedenen Stadien der Geschwulstausbreitung zeigt die folgende Graphik (70):

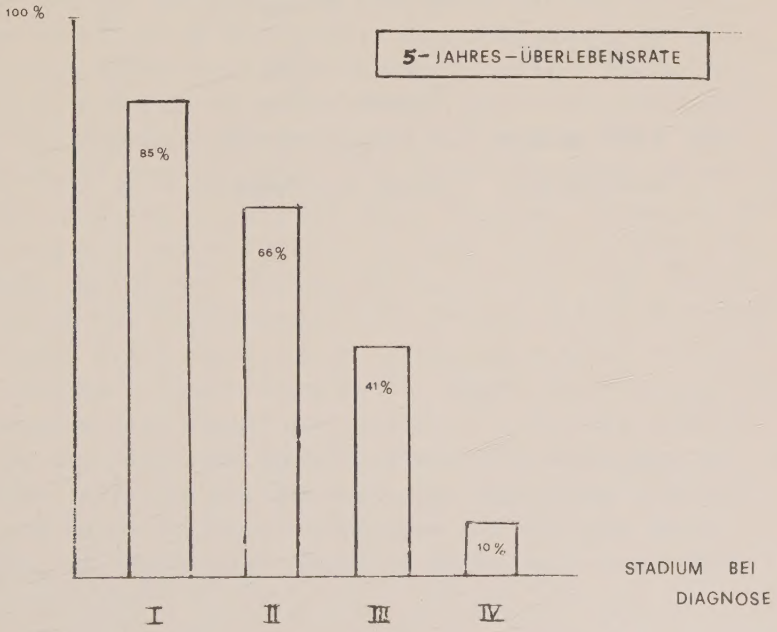


Abb.: 1

2. Klassifizierung

Die Krankheitsstadien werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. "T" steht für Tumor und beschreibt durch beigefügte Indices (1-4) den größten Durchmesser des Tumors , gemessen in Zentimeter, sowie durch kleine Buchstaben (a,b) die Verschieblichkeit des Tumors auf der Unterlage. "N" steht für Lymphknoten (Nodulus). Die Indices (1-3) beschreiben das Ausmaß an palpablen Lymphknoten, die kleinen Buchstaben (a,b) geben an, ob die Lymphknoten metastatisch befallen sind oder nicht. "M" mit den Indices o und 1 gibt Auskunft darüber, ob Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten oder nicht. Die genauen Definitionen des TNM-Systems beim Mammacarcinom werden von DOLD und SACK (28) beschrieben.

Die Stadien I-IV werden nach diesen Autoren durch das TNM-System wie folgt definiert:

Stadium I:	T_{1a}	N_o oder N_{1a}	M_o
	T_{1b}	N_o oder N_{1a}	M_o
Stadium II:	T_{o-1b}	N_{1b}	M_o
	T_{2a-2b}	N_{o-1b}	M_o
Stadium III:	bis T_{4b}	bis N_3	M_o
Stadium IV:	jedes T	jedes N	M_1

II. Therapie des Mammacarcinoms

1. Operation

Die Indikation zur operativen Behandlung ist in jedem Fall einer gesicherten Diagnose als Grundlage der weiteren Behandlung gegeben. Das Konzept der radikalen Mastektomie, eingeführt von HALSTED (43) im Jahre 1894 (Resektion von Brustdrüse, darüberliegender Haut, Pektoralismuskulatur und axillären Lymphknoten) wurde jedoch besonders in den letzten Jahrzehnten weitgehend differenziert (50). Besonders die erweiterte radikale Mastektomie, bei der zusätzlich zur klassischen Radikaloperationsmethode (HALSTED) die parasternalen Lymphknoten entfernt werden, sowie die superradikale Mastektomie mit zusätzlicher Resektion der supraclaviculären Lymphknoten treten heute in den Hintergrund. Üblich sind heute die modifizierte Radikaloperation mit Erhaltung der Pektoralismuskulatur und mehr oder weniger vollständiger Ausräumung der Axilla (72) sowie die konservative Mastektomie ohne Ausräumung der Axilla. Ausgelöst wurde diese Entwicklung zu weniger radikalen Operationsmethoden durch das Bestreben, mit einer möglichst geringen Verstümmelung des Patienten auszukommen (50). BAUM (3) entwickelte Vorstellungen, nach denen Metastasen in den regionalen Lymphknoten eher ein Indiz für eine allgemeine Metastasierung als ihre erste Station sind. Außerdem konnte in Statistiken zahlreicher Autoren (9,45,55,90) gezeigt werden, daß bezüglich der Überlebenszeit mit weniger radikalen Operationsmethoden keine schlechteren Ergebnisse erzielt wurden als mit radikalen Operationsmethoden. Andere Autoren allerdings verweisen auf eigene Statistiken (57,74), die bessere Ergebnisse bei radikalen Operationsverfahren aufzeigen. Mc WHIRTER (61) ersetzte die Chirurgie der regionalen Lymphabflußgebiete durch die Strahlentherapie und erzielte dabei Ergebnisse, die denen nach radikaler Mastektomie äquivalent waren.

2. Bestrahlung

Die radiologische Behandlung des Mammacarcinoms erfuhr in den letzten Jahrzehnten in der Literatur eine zum Teil konträre Bewertung. So wurde einerseits über Erfolge bei alleiniger Strahlentherapie berichtet (2) und andererseits wegen möglicher Nebenwirkungen in Form von Immundepressionen und langzeitigen Leukopenien eindringlich vor der Strahlentherapie gewarnt (37,83).

Die Anwendung der Strahlentherapie erfolgt als Nachbestrahlung in Ergänzung weniger radikal ausgeführter Mastektomien sowie als Bestrahlung isolierter Fernmetastasen. Die Nachbehandlung des Operationsgebietes und der regionalen Lymphabflußwege soll die Entstehung von Lokalrezidiven verhindern sowie durch die Operation nicht entferntes metastatisch befallenes Gewebe devitalisieren. Die Bestrahlung isolierter Fernmetastasen, besonders Knochenmetastasen, erfolgt in palliativer und analgetischer Absicht. Eine präoperative Bestrahlung hat keine größere Verbreitung gefunden (39). Nach eingehenden statistischen Erhebungen gaben LEWITT und Mitarbeiter (58) folgende Beurteilung der Strahlentherapie beim Mammacarcinom: 1. Die Überlebensrate wird durch die Nachbestrahlung nicht beeinflußt. 2. Die Rate der Lokalrezidive wird verringert. 3. Zum Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs ist eine Bestrahlung nur noch in 50% der Fälle erfolgreich. 4. Die einfache Mastektomie (ohne Ausräumung der Axilla) zusammen mit der Bestrahlung bringt die gleichen Ergebnisse wie eine radikale Mastektomie.

3. Hormontherapie

Schon seit 1889 (4,79) ist die Beeinflußbarkeit des Mammacarcinoms durch Änderungen des endokrinen Milieus bekannt. Vor der Chemotherapie-Ära war dies gleichzeitig die einzige Möglichkeit, das Wachstum des metastasierten Mammacarcinoms zu beeinflussen. Man unterscheidet endokrinablative und endokrin-

additive Methoden. Die ablativen Verfahren sind: 1. Kastration, 2. Adrenalektomie, 3. Hypophysektomie.

Die Kastration wird wegen des schnelleren Wirkungseintritts vorzugsweise chirurgisch als beiderseitige Ovarektomie durchgeführt. Nur bei allgemein inoperablen Patientinnen wird eine Röntgenkastration mit 1200 r pro Ovar vorgenommen (62). Die Ausschaltung der Hypophyse kann radiologisch durch Spickung mit radioaktivem Material oder chirurgisch erreicht werden. Wegen der Größe des Eingriffs und der möglichen Nebenwirkungen in Form von Ausfallserscheinungen ist man mit der Indikationsstellung zur Hypophysektomie wie auch zur Adrenalektomie sehr zurückhaltend geworden.

Die hormonadditiven Verfahren bestehen in der Applikation von Androgenen, Gestagenen, Anabolika und Cortikosteroiden. Die Nebenwirkungen der Hormontherapie (63) sind im Gegensatz z.B. zur Chemotherapie relativ gering, jedoch ist die Wirksamkeit der Hormone beim metastasierten Mammacarcinom an das Vorhandensein spezifischer Rezeptoren gebunden. Diese finden sich nur bei einem Teil der Patientinnen (53,62). Da sich bis heute praktikable Tests zur Selektion der Träger von Hormonrezeptoren nicht durchsetzen konnten, zieht man zur Indikationsstellung klinische Parameter wie Wachstum des Tumors, Alter der Patientin in Beziehung zur Menopause und Lokalisation der Metastasen heran.

4. Immuntherapie

Die Immuntherapie geht davon aus, daß bei der Entwicklung bösartiger Tumoren immunologische Abwehrmechanismen des Organismus nicht adäquat und ausreichend genug reagieren (38). Bei der spezifischen Immuntherapie wird der Patient aktiv mit tumorspezifischen Antigenen, d.h. mit Tumorzellen oder Extrakten immunisiert.

Bei der unspezifischen Immuntherapie verwendet man Adjuvantien wie BCG, MER oder Coryne bacterium parvum und stimuliert damit

allein oder in Kombination mit tumorspezifischen Antigenen das Abwehrsystem des Tumorpatienten (65). Eine andere Therapieform besteht darin, daß man gegen Tumorzellantigene gerichtete Antikörper mit Zytostatika koppelt und diese dann dem Patienten injiziert (66).

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich intensiv mit der Weiterentwicklung der Immuntherapie beim Mammacarcinom (19,42,52, 66,85), bisher jedoch ohne greifbaren Erfolg.

5. Chemotherapie

a) 30% der Patientinnen mit Mammacarcinom sind bei Diagnosestellung nicht mehr kurativ zu behandeln. Rund 2/3 aller operierten Patientinnen weisen früher oder später Fernmetastasen auf (65). Diese relativ große Anzahl von Patientinnen stellt die potentielle Zielgruppe der zytostatischen Chemotherapie dar.

Eine Einteilung der in der Tumortherapie einsetzbaren Zytostatika gibt H.OSSWALD (69):

b) I. Alkylantien
- A. N-Lost-Derivate
  1. N-Lost, HN_2, Stickstoff-Lost, Dichloren
  2. Chlorambucil, Leukeran
  3. Phenylalanin-Lost, Melphalan, Alkeran
  4. Cyclophosphamid, Cytoxan, Endoxan
  5. Trophosphamid, Ixoten
  6. Iphosphamid
  7. 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexyl-1-Nitrosourea, CCNU
  8. 1,3-Bis-(2-chloräthyl)-nitrosourea, BCNU
  9. Mannit-Lost, Degranol
  10. Dibromdulcit
- B. Äthylenimine
  1. Triäthylenthiophosphorsäureamid, Thio-Tepa
  2. Trisäthyleniminobenzpchinon, Trenimon
  3. (Mitomycin C)
  4. (Porfiromycin)

C. Methansulfonsäureester
1. Busulfan, Myleran
2. Mannitmyleran, Mannogranol

D. Triazene
1. 5-(3,3-Dimethyl-1-triazen)-imidazol-4-carboxamid, DJC

E. Epoxyde
1. Butandiepoxyd

II. Naturstoffe

A. Pflanzeninhaltsstoffe (Mitosegifte)
1. Desacetyl-N-methylcolchicin, Colcemid
2. Podophyllotoxinderivate a) Proresid
b) VM 26
c) VP 16
3. Vinca-Alkaloide
a) Vinblastin, Velbe
b) Vincristin, Oncovin
c) Vinleurosin

B. Antibiotika
1. a) Actinomycin D, Cosmegan-Lyovac
b) Actinomycin C + D, Sanamycin
2. Mitomycin C
3. Porfiromycin
4. Streptonigrin
5. Mithramycin
6. Bleomycin
7. Daunomycin, Rubidomycin, Daunoblastin, Ondena
8. Adriamycin, Adriblastin

C. Fermente
1. L-Asparaginase, Crasnitin

III. Antimetabolite

A. Flosäureantagonisten
1. Aminopterin
2. Amethopterin, Methotrexat

B. Purin-Derivate
1. 6-Mercaptopurin, Puri-Nethol
2. Azathioprin, Immuran resp. Immurek
3. 6-Chlorpurin
4. 6-Thioguanin

C. Pyrimidin-Derivate
1. 5-Fluoruracil, Fluoro-uracil
2. N-(2-Furamidyl)-5-Fluoruracil, Ftorafur
3. Cytosin-arabinosid, Alexan

IV. Peroxydbildner
1. Procarbazin, Natulan
2. (Streptonigrin)

V. Synthetische Substanzen unterschiedlicher Wirkung und Konstitution
1. Hydroxyurea, Litalir
2. Methylglyoxal-bis-guanylhydrazon, Methyl-GAG
3. Methoxy-2-2-oxybutyrlaldehyd-bis-thiosemicarbazon, KTS
4. Phthalanilide

Speziell zur Therapie beim metastasierten Mammacarcinom haben sich folgende Präparate bewährt (65):

1. Endoxan
2. Leukeran
3. Methotrexat
4. 5-Fluorouracil
5. Vincristin
6. Velbe
7. Adriblastin

c) Der biochemische Wirkungsmethanismus ist für die meisten der gebräuchlichen Zytostatika bekannt. Die Wirkweise kann jedoch bei verschiedenen Konzentrationen qualitativ variieren (77).

Methotrexat und 5-Fluorouracil hemmen die Purin- bzw. die Pyrimidinsynthese, Eudoxan, Leukeran und Adriblastin hemmen direkt die DNA-Synthese und Vincristin und Velbe wirken als Mitosegifte. Letztlich wird in jedem Fall das Zellwachstum gestoppt bzw. gehemmt.

Die biochemischen Wirkungsmechanismen aktueller Zytostatika sind in folgender Abbildung zusammengefaßt (77):

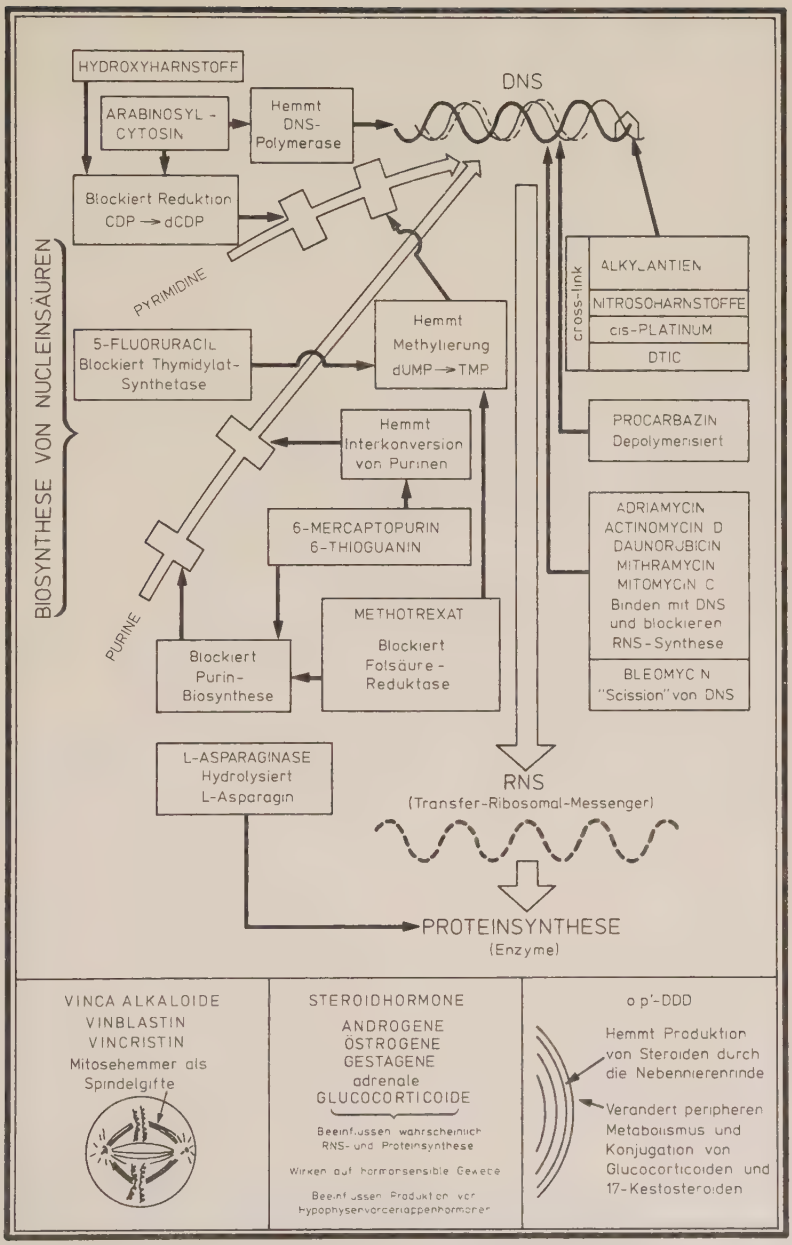

BIOSYNTHESE VON NUCLEINSÄUREN
HYDROXYHARNSTOFF
ARABINOSYL - CYTOSIN
Hemmt DNS-Polymerase
DNS
Blockiert Reduktion CDP → dCDP
PYRIMIDINE
5-FLUORURACIL Blockiert Thymidylat-Synthetase
Hemmt Methylierung dUMP → TMP
cross-link
ALKYLANTIEN
NITROSOHARNSTOFFE
cis-PLATINUM
DTIC
PROCARBAZIN Depolymerisiert
Hemmt Interkonversion von Purinen
6-MERCAPTOPURIN 6-THIOGUANIN
ADRIAMYCIN
ACTINOMYCIN D
DAUNORUBICIN
MITHRAMYCIN
MITOMYCIN C
Binden mit DNS und blockieren RNS-Synthese
PURINE
METHOTREXAT
Blockiert Folsäure-Reduktase
Blockiert Purin-Biosynthese
BLEOMYCIN
"Scission" von DNS
L-ASPARAGINASE Hydrolysiert L-Asparagin
RNS
(Transfer-Ribosomal-Messenger)
PROTEINSYNTHESE
(Enzyme)
VINCA ALKALOIDE
VINBLASTIN
VINCRISTIN
Mitosehemmer als Spindelgifte
STEROIDHORMONE
ANDROGENE
ÖSTROGENE
GESTAGENE
adrenale GLUCOCORTICOIDE
Beeinflussen wahrscheinlich RNS- und Proteinsynthese
Wirken auf hormonsensible Gewebe
Beeinflussen Produktion von Hypophysenvorderlappenhormonen
o,p'-DDD
Hemmt Produktion von Steroiden durch die Nebennierenrinde
Verändert peripheren Metabolismus und Konjugation von Glucocorticoiden und 17-Ketosteroiden

Abb. 2

d) Die verschiedenen Tumoren reagieren auf den Einsatz von Zytostatika unterschiedlich. DE VITA (29) unterteilt die Malignome in vier Gruppen je nach ihrer Reaktion auf Zytostatika:

1. Gruppe: mit Zytostatika heilbar
2. Gruppe: mit Sicherheit bei einem Teil der Patienten lebensverlängernd
3. Gruppe: nicht mit Sicherheit lebensverlängernd
4. Gruppe: mit Zytostatika nicht ansprechbar.

Das Mammacarcinom gehört nach dieser Einteilung in die zweite Gruppe.

Theoretische Überlegungen und experimentelle Befunde führten zu der Weiterentwicklung der Monochemotherapie zur Polychemotherapie. Es werden chemotherapeutisch wirksame Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Zellstoffwechsel kombiniert. Besitzen die einzelnen Zytostatika einen synergistischen Wirkungsmechanismus und keine überlappende Toxizität, so addieren sich die gewünschten Wirkungen der Polychemotherapie, nicht jedoch die Nebenwirkungen (77).

Der Stand der Therapie des metastasierten Mammacarcinoms mit cytostatischen Polychemotherapie-Schemen läßt sich wie folgt charakterisieren (77):

1. Im wesentlichen stehen zwei chemotherapeutische Möglichkeiten zur Verfügung und kommen in vielen verschiedenen Modifikationen zur Anwendung:
   a) die CMF-Kombination (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) eventuell ergänzt durch Vincristin und Prednison
   b) die VAC-Kombination (Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid)
2. Die im Mittel erreichbare Remissionsrate liegt bei 55-70%, die Remissionsdauer bei etwa 8 Monaten; die erzielbare Lebensverlängerung durch Polychemotherapie liegt im Mittel zwischen 1-2 Jahren.

Unter adjuvanter Chemotherapie versteht man die prophylaktische postoperative Gabe von Zytostatika mit dem Ziel der Vernichtung von Mikrometastasen vor ihrer klinischen Manifesta-

tion. Zahlreiche Autoren (36,37,68) berichten über signifikante Verringerungen der Rezidivquote nach Anwendung der adjuvanten Chemotherapie.

Andere Arbeitsgruppen sehen nach ihren Studien (80) keinen Unterschied in der Rezidivhäufigkeit. Wegen zusätzlicher Unsicherheitsfaktoren wie Schädigung der Immunabwehr, Induktion von Zweitcarcinomen sowie der Gefahr einer Resistenzentwicklung ist eine generelle Empfehlung der adjuvanten Chemotherapie derzeit nicht möglich (65).

e) Der Einsatz und speziell die Dosierung der Zytostatika wird durch zwei Faktoren begrenzt:
1. Es wird nicht nur das Zellwachstum der Tumorzellen, sondern auch das anderer wichtiger Zellsysteme gehemmt (Blutzellen, immunkompetente Zellen). Im Gegensatz z.B. zur antibakteriellen Chemotherapie besteht also bei der antineoplastischen Chemotherapie eine sehr geringe Selektivität (69).
2. Davon abhängig kommt es bei der Anwendung von Zytostatika zu einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen, die geeignet sind, die Lebensqualität für den Patienten weiter zu verschlechtern. Folgende tabellarische Zusammenstellung (65) zeigt für die beim metastasierten Mammacarcinom zum Einsatz kommenden Zytostatika, Dosierungsrichtlinien und mögliche Nebenwirkungen.

Präparat	Richtdosis bei Monotherapie	Richtdosis bei Kombinationstherapie	Toxizität
Endoxan p.o.	3-4 mg/kg/Tag	2 mg/kg/Tag	KM-Depression (kurzfaudernd) Alopezie, Nausea, Erbrechen,
Endoxan i.v.	20-30 mg/kg/Woche	10 mg/kg/Woche	sterile hämorrhagische Zystitis, selten toxischer Ikterus
Leukeran p.o.	0,2 mg/kg/Tag	0,1 mg/kg/Tag	KM-Depression (langdauernd), selten Nausea, Erbrechen, Hautpig-
Methotrexat p.o.	2,5 mg alle 8 Std. während 96 Std./ Woche	2,5 mg alle 8 Std. während 48-72 Std./ Woche	mentierung Stomatitis, Ulzera, Diarrhoe, Nausea. Erbrechen, KM-
Methotrexat i.v.	0,8 mg/kg/Woche	0,6 mg/kg/Woche	Depression, Megaloblastose, tox. Hepatose, Kumulation bei Nieren-
Fluorouracil i.v.	15 mg/kg/Woche	10 mg/kg/Woche	funktionseinschränkung! Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Schleimhautulzera. KM-Depression.
Vincristin i.v.	0,03 mg/kg/Woche	0,03 mg/kg/Woche	Leberschaden. Alopezie, cerebellare Ataxien Neurotoxizität: Dysästhesien, Parästhesien, Reflexverlust, Asthenie, Atrophien. Paresen, paralytischer Ileus, Alopezie, selten KM-Depression, Fieber
Velbe i.v.	0,15-0,2 mg/kg/ Woche	0,15 mg/kg/Woche	kurzdauernde Leukopenie, leichte Neurotoxizität
Adriblastin i.v.	60-75 mg/m^2 Körperoberfläche/ alle 3 Wochen Höchstdosis 550 mg/m^2	40-60 mg/m^2 Körperoberfläche alle 3 Wochen Höchstdosis 550 mg/m^2	Kardiotoxizität! Alopezie, Stomatitis, KM-Depression

III. Therapieschema an der Marburger Universitäts-Strahlenklinik

1. Präcytostatische Therapie

Beim Nachweis von hämatogenen Fernmetastasen im Verlauf der Brustkrebserkrankung der Frau treten die loko-regionalen Therapiemaßnahmen aufgrund des generalisierten Wachstums in den Hintergrund. Als palliative Therapiemaßnahmen kommen jetzt in erster Linie die Hormon- und die cytostatische Chemotherapie zur Anwendung.

Bei Patientinnen vor der Menopause oder bis 5 Jahre danach wird als erste Maßnahme die ablative Hormontherapie als beidseitige Ovarektomie durchgeführt. Bei inoperablen Patientinnen kommt die Radiomenolyse in Betracht.

Bei Patientinnen, deren Menopause mehr als 5 Jahre zurückliegt, und bei den Patientinnen, die ovarektomiert wurden, wird die additive Hormontherapie eingeleitet. Liegen vorwiegend Weichteilmetastasen vor, so wird eine Gestagentherapie mit täglich 60 mg PRIMOLUT-NOR ^{R} p.o., bei Knochenmetastasen eine Androgentherapie mit 3 mal wöchentlich 100 mg MASTERID ^{R} i.m. appliziert; bei Unverträglichkeit ersatzweise an aufeinanderfolgenden Tagen 5 mal 50 mg TESTOVIRON ^{R}, anschließend 250 mg Depot-TESTOVIRON ^{R} in 3wöchigen Abständen.

Nach einer Therapiedauer von 4-8 Wochen wird der Therapieerfolg überprüft (s.u.)

2. Cytostatische Chemotherapie

Bei positivem Ansprechen wird die Hormontherapie fortgesetzt; kommt es jedoch zu einer Metastasenprogredienz, so ist der sofortige Einsatz der cytostatischen Chemotherapie angezeigt. Rasche Metastasenprogredienz und akute Bedrohung der Patientin durch Fernmetastasen bereits bei Diagnosestellung, besonders bei prämenopausalen Patientinnen, kann die cytostatische Chemo-

therapie bereits parallel der Hormontherapie als primäre Therapie notwendig werden lassen.

In der ersten Behandlungsphase der Chemotherapie kommt ein modifiziertes Behandlungsschema nach K.H. BRUNNER (14) zur Anwendung:

Nach Prämedikation mit 10 ml Vomex A ^{R}, werden am 1. Zyklustag:

0,4 mg/kg KG METHOTREXAT i.v.
10 mg/kg KG 5-FLUOROURACIL i.v.
0,025 mg/kg KG VINCRISTIN ^{R} i.v.

appliziert. Zusätzlich werden an 6 aufeinanderfolgenden Tagen:

2,0 mg/kg KG ENDOXAN ^{R} p.o.
50,25,10,10,10,5 mg/kg KG DECORTIN ^{T} p.o.

gegeben.

Diese Medikation wird in 14tägigen Abständen 6 mal wiederholt. Danach wird der Behandlungserfolg überprüft (s.u.).

Bei positivem Ansprechen wird die Therapie nach einer 6wöchigen Pause mit 3 weiteren Zyklen fortgesetzt. Solange die Metastasierung keine Progredienz zeigt, wird dieser Therapierhythmus eingehalten.

Sobald unter diesem Therapieschema eine Metastasenprogredienz oder eine metastasenbedingte Verschlechterung des Allgemeinzustandes registriert wird, kommt das aggressivere VAC-Schema zum Einsatz.

Hierbei werden:

0,025 mg/kg KG ONCOVIN (VINCRISTIN ^{R}) i.v.
500 mg/m^2 KO CYCLOPHOSPHAMID (ENDOXAN ^{R}) i.v.
40 mg/m^2 KO ADRIAMYCIN (ADRIBLASTIN ^{R}) i.v.

in 3wöchigen Abständen appliziert.

Dieses Therapieschema wird in seiner Anwendung durch die Kardiotoxizität des ADRIBLASTINs begrenzt (empfohlene Maximaldosis: 550 mg/me^2 KO).

3. Nachsorge und Kontrolle des Therapieerfolgs

Um eine Fernmetastasierung möglichst frühzeitig zu erfassen, werden alle Patientinnen nach Ablatio mammae und Nachbestrahlung in regelmäßigen Intervallen in einer Tumorambulanz und Nachsorgeklinik betreut ("follow up"). Es erfolgen routinemäßig folgende Untersuchungen:

a) Vollständiger klinischer Befund
b) Laborwerte aa) Blutbild (Hb; Ery., Leuko., Thromboz., Diff.-Blutbild)
bb) BSG
cc) (Leber)Enzyme (GOT, GPT, AP, y-GT), LDH
dd) Gesamt-Eiweiß
ee) Serumelektrophorese
ff) Serum-Elektrolyte
gg) Harnsediment
hh) Körpergewicht
c) Röntgen-Untersuchung (Rö.-Thorax, evtl. gezielte Skelettaufnahme)
d) Nuclearmedizinische Untersuchung (bei Metastasenverdacht)
aa) Knochenszintigramm
bb) Leberszintigramm
cc) Hirnszintigramm
e) Ultraschall-Unversuchung des Bauchraumes (Leber).

Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung kommen die geschilderten diagnostischen Maßnahmen nach Cytostatika-Applikation auch zur Objektivierung des Behandlungserfolgs gezielt zur Anwendung.

Zur Erfassung chemotherapiebedingter Nebenwirkungen werden in regelmäßigen Abständen zwischen den Therapiezyklen außer dem klinischen Befund folgende Laborparameter erhoben:
a) Blutbild (Hb, Ery, Leuko, Thrombos, Diff.-Blutbild)
b) Urin-Kontrollen (aseptische Zystitis des Endoxans)
c) Ekg (Adriblastin-Cardiotoxizität)

4. Unterlagen

Zur Auswertung der Therapieergebnisse standen uns die Krankengeschichten der Patientinnen mit sämtlichen klinischen Untersuchungsbefunden sowie die Krankenblätter und ein spezielles Chemotherapie-Register mit Angaben über Dosierung und Therapieintervalle zur Verfügung.

Zusätzlich wurden sämtliche Röntgenaufnahmen, Ultraschallaufnahmen und szintigraphischen Befunde zur objektiven Erfolgsbeurteilung herangezogen.

5. Methodik

Anhand der Krankengeschichten, Krankenblätter und Chemotherapie-Register wurde für jede Patientin der Krankheitsverlauf seit Metastasendiagnose mit besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie und ihrer Ergebnisse zusammengestellt. Die Daten wurden dann durch Einsehen der Röntgen- und Unltraschallunterlagen sowie der szintigraphischen Befunde kontrolliert und gegebenenfalls ergänzt.

Die Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeit sind durch Graphiken (Abb. 3-9) dargestellt.

In einem Koordinatensystem sind die Patientinnen - dargestellt durch jeweils einen Pfeil - an der Ordinate angetragen. An der Abszisse sind nach links die Jahre seit Ablatio mammae und nach rechts die Überlebenszeit der Patientinnen seit Metastasendiagnose in Monaten abzulesen.

Um die einzelnen Patientinnen für den klinikinternen Gebrauch in den Graphiken wiederfinden zu können, sind die einzelnen Pfeile mit einer Zahl kodiert.

Die Ergebnisse bezüglich der Remissionsrate sind in den Tabellen 2-9 zusammengefaßt. Bei der Beurteilung der Reaktion auf die cytostatische Chemotherapie unterschieden wir zunächst vier Möglichkeiten und definierten sie wie folgt:

a) Vollremission: Fehlen jeglicher Metastasenparameter (Röntgenbild oder Ultraschallbefund)
b) Teilremission: mindestens 50% Metastasenregression (Röntgenbild oder Ultraschallbefund)
c) Null-Wachstum: Meßbar weder Vergrößerung noch Verkleinerung der Metastasen über mindestens 1 Monat (Rö., Ultraschall); Allgemeinzustand eher verbessert
d) Progredienz: Meßbare Metastasenvergrößerung; Verschlechterung des Allgemeinzustandes

Insgesamt als Therapieerfolg und damit als Remission werteten wir das Ergebnis nur bei den Patientinnen, bei denen a l l e aufgetretenen Metastasen den Definitionen a, b oder c entsprachen.

Als Endergebnis wurden nur die Anteile an Remissionen, Progressionen sowie der Prozentsatz an Totalremissionen aufgeführt.

Soweit rechnerische Ergebnisse als signifikant bezeichnet werden, gründet sich dies auf Berechnungen auf dem"Wahrscheinlichkeitsnetz" und auf Berechnungen nach dem "Vorzeichentest nach Dixon und Mood" (56).

6. Ziel der Arbeit und Fragestellung

Die Intention der Arbeit liegt erstens darin, einen Beitrag zur Dokumentation der Therapie des Mammacarcinoms mit cytostatischer Chemotherapie zu leisten, und zweiten darin, das speziell an der Marburger Universitäts-Strahlenklinik angewandte Therapieschema auf seine Effizienz zu überprüfen.

48 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum von Februar 1975 bis März 1978 nach einem festgelegten Therapieplan mit cytostatischer Chemotherapie behandelt. Bei allen Patientinnen lag eine gesicherte Diagnose von Fernmetastasen vor.

Zwei Kernfragen interessierten uns in erster Linie:
a) Wie groß ist die durch die Chemotherapie erzielbare Verlängerung der Überlebenszeit, gemessen an einem Vergleichskol-

lektiv von 100 Mammacarcinom-Patientinnen im IV. Stadium, die von 1955 bis 1965 an der Klinik systematisch hormonbehandelt wurden?

b) Wie hoch liegen Remissionsrate und Remissionsdauer bei unseren 48 Patientinnen verglichen mit in der Literatur gemachten Angaben?

Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit sich Faktoren wie Alter der Patientinnen, Menopausenstatus, Histologie des Primärtumors, Art der Metastasierung und das Vorhandensein von metastatisch befallenen Lymphknoten schon bei Ablatio mammae auf die erzielbare Verlängerung der Überlebenszeit sowie auf die Remissionsquote auswirken.

IV. Ergebnisse

1. Überlebenszeit

Die Überlebenszeit seit Metastasendiagnose lag bei den 48 Patientinnen (Abb.3) unserer Studie statistisch um 11,8 Monate höher als bei dem Vergleichskollektiv von 100 Patientinnen ohne Chemotherapie (Abb.4). Von unseren 48 Patientinnen lebten nach 12 Monaten (seit Metastasendiagnose) noch 42 (87%) und nach 24 Monaten noch 18 (38%) gegenüber 48% bzw. 9% beim Vergleichskollektiv. Bei Abschluß der Studie im März 1978 lebten noch 33 Patientinnen (69%).

Weniger als 6 Monate seit Metastasendiagnose überlebten vom Vergleichskollektiv 20 (20%), von unseren 48 Patientinnen dagegen nur eine (2%). Von den 17 Patientinnen, die mehr als 24 Monate seit Metastasendiagnose überlebten, waren bis zum Schluß der Studie nur 2 gestorben. 7 Patientinnen (15%) überlebten mehr als 4 Jahre nach Metastasendiagnose. Die längste Überlebenszeit betrug 6 1/2 Jahre bei einer Patientin, die im März 78 noch lebte.

Wie die graphischen Darstellungen (Abb.3,4) zeigen, besteht zwischen der Zeitspanne von Operation bis Metastasendiagnose und der Überlebenszeit seit Metastasendiagnose sowohl bei unseren 48 Patientinnen als auch beim Vergleichskollektiv im Mittel eine direkte Proportionalität.

Von den 36 Patientinnen mit einem Alter von über 50 Jahren zeigten 32 (89%) eine Überlebenszeit seit Metastasendiagnose von über 12 Monaten und 16 (44%) von über 24 Monaten gegenüber 92% und 16% bei den unter 50jährigen. Bei Schluß der Studie lebten von den über 50jährigen 36 Patientinnen noch 29 (81%), bei den unter 50jährigen dagegen von 12 Patientinnen nur noch 4 (33%) (Abb.5).

Die Histologie des Primärtumors (Abb.6) hat nach unseren Untersuchungen keinen Einfluß auf die Überlebenszeit nach Metastasendiagnose.

Von den 21 prämenopausalen Patientinnen überlebten 17 (81%) länger als 12 und 5 (23%) länger als 24 Monaten, gegenüber 93 bzw. 48% bei den postmenopausalen Patientinnen. Gestorben waren von der ersten Gruppe bis März 78 11 (48%) (von 21 Patientinnen) und von der zweiten Gruppe (27 Pat.) nur 5 (18%) (Abb.7).

Von 35 Patientinnen mit metastatisch befallenen Axilla-Lymphknoten bereits bei Ablatio mammae überlebten 10 (28%) länger als 24 Monate seit Metastasendiagnose,und 12 (34%) waren bei Schluß der Studie tot. Bei den Patientinnen ohne Axilla-Lymphknotenbeteiligung waren von 13 nur 23% tot und 54% lebten länger als 24 Monate (Abb.8).

Bei 9 Patientinnen mit ausschließlich Knochenmetastasen (Abb.9) betrug die Überlebensrate nach 12 Monaten 89% und nach 24 Monaten 44%. Ähnlich waren die Ergebnisse bei Vorliegen von Knochen- und Weichteilmetastasen: 86 bzw. 43%. Bei nur Weichteilmetastasen fiel die Überlebensrate nach 24 Monaten mit 28% deutlich ungünstiger aus. Der Anteil an bei Schluß der Studie noch lebenden Patientinnen ist bei allen drei Gruppen ungefähr gleich.

2. Remissionsrate

30 von 48 Patientinnen (62,5%) reagierten nach Behandlung mit unserem Polychemotherapie-Schema ("Modifiziertes BRUNNER-Schema") mit Remission (Tab.3). Von den 18 Patientinnen, bei denen das Modifizierte BRUNNER-schema keine positive Wirkung erzielte, wurde bei 13 Patientinnen das VAC-Schema gegeben. 4 Frauen (31%) reagierten mit Remission (Tab.4). Rechnerisch ergibt sich hieraus eine Gesamtremissionsrate von 79%. Bei den Patientinnen unter 50 Jahren lag die Remissionsrate bei 50%, bei den über 50jährigen bei 66% (Tab.5).

Ganz entsprechend lagen die Remissionsquoten bei den 27 postmenopausalen Patientinnen mit 67% günstiger als bei den prämenopausalen Patientinnen (52%) (Tab.6). Die Remissionsrate

bei den Patientinnen mit nur Knochenmetastasen sowie bei den Patientinnen mit Knochen- und Weichteilmetastasen war mit 56% bzw. 57% nahezu gleich. Patientinnen dagegen mit nur Weichteilmetastasen zeigten eine Remissionsrate von 72% (Tab.7).

Von den 30 Patientinnen, die nach 6 Therapiezyklen mit unserem modifizierten BRUNNER-Schema mit Remission reagierten, zeigten nach weiteren 3 Zyklen nur noch 53% eine Remission (Tab.8). Von den 18 Patientinnen,die insgesamt mindestens 12 Therapie-Schemen erhielten, zeigten dann noch 9 (50%) eine Remission (Tab.9).

Betrachtet man alle einzelnen bei unseren Patientinnen aufgetretenen Knochen-, Lungen- und Pleurametastasen (Tab.10) bezüglich ihrer Remissionsrate, so kommt man zu einem ähnlichen Ergebnis wie bei der Remissionsrate bezogen auf 48 Patientinnen (67%).

3. Remissionsdauer (Tab.11)

Die mittlere Remissionsdauer aller Patientinnen, die positiv auf die Polychemotherapie (modifiziertes BRUNNER-Schema) reagierten, lag bei 6,3 Monaten.

Bei den vier Patientinnen, die auf das VAC-Schema insgesamt positiv reagierten, betrug die mittlere Remissionsdauer 5,2 Monate.

Bei Patientinnen mit ausschließlich Knochenmetastasen fanden wir eine mittlere Remissionsdauer von 5 Monaten; ebenso bei den Patientinnen mit nur Weichteilmetastasen. Beim Vorliegen von Knochen- und Weichteilmetastasen betrug die Remissionsdauer 9 Monate.

Die längste Remissionsdauer zeigte sich bei einer Patientin mit Knochen- und Weichteilmetastasen, die eine Teilremission von 22 Monaten aufwies. Totalremissionen konnten in insgesamt 5 Fällen beobachtet werden.

4. Anzahl der verabreichten Therapie-Zyklen (Tab.12)

Alle 48 Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten mindestens 6 Therapiezyklen nach dem modifizierten BRUNNER-Schema. 30 Patientinnen erhielten mindestens 9 und 18 Patientinnen mindestens 12 Zyklen. Nur 4 Patientinnen erreichten mehr als 12 Therapiezyklen des modifizierten BRUNNER-Schemas.

Mindestens 3 Therapiezyklen von dem VAC-Nachfolge-Schema erhielten 13 Patientinnen. 3 Patientinnen erhielten mehr als 3 VAC-Schemen.

5. Alter der Patientinnen (Abb.10)

Das Alter unserer Patientinnen lag in ca. 70% der Fälle zwischen 50 und 70 Jahren. 5 Patientinnen waren älter als 70, 8 jünger als 50 und nur 2 Patientinnen jünger als 40 Jahre.

Eine auffällige Konzentrierung der Altersverteilung ist einmal im Bereich von 55-58 Jahren mit 12 Patientinnen (25%) und im Bereich von 64-67 Jahren mit 11 Patientinnen zu verzeichnen (23%).

6. Histologie des Primärtumors (Tab.13)

Die Histologie des Primärtumors wurde 12 mal als "solid", 16 mal als scirrhös und 9 mal als "solid-scirrhös" bezeichnet. In 11 Fällen war den Unterlagen in der Krankengeschichte kein histologischer Originalbefund beigegeben.

7. Metastasen (Tab.14)

Insgesamt traten bei den 48 Patientinnen im Beobachtungszeitraum 101 klinisch gesicherte Fernmetastasierungen auf. Bei 21 Patientinnen handelte es sich sowohl um Knochen- als auch um

Weichteilmetastasen (43%), 18 Patientinnen hatten nur Weichteilmetastasen (38%) und 9 Patientinnen nur Knochenmetastasen (19%). Knochen-, Lungen- und Pleurametastasen stellten mit 30, 26 und 19 aufgetretenen Fällen den überwiegenden Teil der vorkommenden Fernmetastasierungen. In einer kleinen Anzahl von Fällen kam es zu Fernmetastasen der Haut (9), der Leber (8) und des Gehirns (3). Die Aderhaut des Auges wurde in 2 Fällen befallen, Peritoneal- und Ovarialmetastasen traten je einmal auf.

8. Vorbehandlung (Tab.15)

Vor Anwendung der systematischen cytostatischen Polychemotherapie waren bei unseren Patientinnen im Zeitraum nach der Diagnose der Fernmetastasierung zum Teil andere therapeutische Möglichkeiten genutzt worden.

Palliativbestrahlungen waren bei 25 Patientinnen durchgeführt worden. Eine Hormontherapie kam in 22 Fällen als Ovarektomie bzw. Radiomenolyse, und in 26 bzw. 21 Fällen in Form einer Applikation von Androgenen bzw. Gestagen zur Anwendung. Zytostatika wurden kurzzeitig bei 9 Patientinnen als Monotherapie verabreicht.

V. Diskussion der Ergebnisse

Die durch das cytostatische Polychemotherapieschema erzielte Verlängerung der Überlebenszeit seit Diagnose der Metastasierung gegenüber einem Vergleichskollektiv ist signifikant. Das Ergebnis liegt mit 11,8 Monaten in der Größenordnung der nach SEEBER und SCHMIDT (77) durch cytostatische Polychemotherapie erreichbaren Lebensverlängerung.

Da bei Schluß der Studie noch 69% unserer Patientinnen lebten, kann man erwarten, daß sich das Ergebnis noch wesentlich verbessern wird.

Wir beziehen unsere Daten zur Überlebenszeitverlängerung auf das Diagnosedatum der ersten klinisch gesicherten Fernmetastase, da hierdurch noch am ehesten der Einfluß der Chemotherapie auf die Lebensverlängerung deutlich wird.

Besonders deutlich wird die Überlegenheit der Polychemotherapie gegenüber der früheren ausschließlichen Hormontherapie bei unserem Vergleichskollektiv durch die Überlebensrate 24 Monate nach Metastasendiagnose. Die Überlebensrate lag hier bei unseren 48 Patientinnen mit 38% gut viermal so hoch wie beim Vergleichskollektiv. Bemerkenswert ist auch das gehäufte Vorkommen (15%) von Fällen mit außergewöhnlich langer Überlebenszeit (über 4 Jahre). Die Überlebenszeiten der jüngeren Patientinnen bzw. der prämenopausalen Patientinnen liegen etwas ungünstiger als die der älteren (über 50 Jahre) und der postmenopausalen. Das bekannt aggressive Wachstumsverhalten der Tumoren bei jüngeren Patientinnen bleibt also auch unter Chemotherapie sichtbar.

Für die Tatsache, daß die Überlebenszeit seit Metastasendiagnose bei Patientinnen, die schon bei Ablatio mammae metastatisch befallene Axilla-Lymphknoten aufwiesen, kürzer war, fand sich zunächst keine schlüssige Erklärung. Wahrscheinlich besteht bei dieser Gruppe eine frühzeitige, weitreichende Metastasierungstendenz, die sich nach Auftreten von Fernmetastasen negativ auf die Überlebenszeit auswirkt.

Bei Patientinnen mit nur Weichteilmetastasen fanden wir eine geringere Überlebenszeit seit Metastasendiagnose als bei den

anderen Patientinnen. Scheinbar im Widerspruch dazu liegt die Remissionsrate (s.u.) bei Patientinnen mit Weichteilmetastasen mit 72% überdurchschnittlich hoch. Die Erklärung liegt sicher in der weitaus stärkeren akuten Lebensbedrohung durch Weichteilmetastasen (Leber, Lunge) im Gegensatz zu den Knochenmetastasen. Wenn sich durch andere Untersuchungen diese Tendenz bestätigen läßt, lassen sich therapeutische Konsequenzen in der Form ableiten, daß man besonders bei Weichteilmetastasen die cytostatische Chemotherapie frühzeitig und konsequent anwendet.

Die ermittelte Remissionsrate von 62,5% beim modifizierten BRUNNER-Schema liegt ebenfalls im Bereich der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse (s.u.

Die Remissionsrate bei den unter 50jährigen bzw. bei den prämenopausalen Patientinnen ist günstiger als die der über 50-jährigen bzw. der postmenopausalen Patientinnen. Wie bei der Lebensverlängerung läßt sich wegen der zahlenmäßig kleinen Gruppen keine Signifikanz nachweisen; es bestätigt sich jedoch die gleiche Tendenz.

Die bei Patientinnen mit Weichteilmetastasen gefundene signifikant (56) hohe Remissionsrate von 72% läßt den Einsatz der Polychemotherapie bei dieser Gruppe besonders erfolgversprechend erscheinen (s.o.).

Die bei unseren Patientinnen ermittelte mittlere Remissionsdauer von 6,3 Monaten liegt etwas unterhalb der von SEEBER und SCHMIDT (77) angegebenen durchschnittlichen Remissionsdauer. Es ist jedoch zu bedenken, daß bei der großen Spannweite der gefundenen Remissionszeiten von 1 1/2 bis 22 Monaten und der kleinen Patientenzahl (30) das arithmetische Mittel der Remissionszeiten nicht ausreichend aussagekräftig ist.

Patientinnen, die in unsere Studie aufgenommen wurden, erhielten wenigstens 6 Therapie-Zyklen des modifizierten BRUNNER-Schemas bzw. 3 Therapiezyklen des VAC-Schemas. Wünschenswert wäre neben höheren Patientenzahlen und längerem Untersuchungszeitraum auch eine größere Anzahl verabreichter Therapiezyklen. Es lag uns jedoch daran, schon am Anfang einer neuen Therapie-

methode deren Wirkung zu überprüfen.

Die Altersverteilung unserer Patientinnen zeigt einen bimodalen Verteilungsgipfel mit einem Maximum zwischen dem 55.-58. bzw. dem 64.-67. Lebensjahr und entspricht damit einer von FISCHEDICK und LUX (35) gegebenen Statistik.

Auch die Verteilungscharakteristik der Metastasen - überwiegend Knochen-, Lungen- und Pleurametastasen - entspricht den allgemeinen klinischen Beobachtungen.

VI. Ausblick

In den letzten 30 Jahren hat die Chemotherapie des Mammacarcinoms eine stürmische Entwicklung genommen (65). Nach der ersten Phase der unkontrollierten Empirie folgte die Phase der kontrollierten und organisierten Empirie. Augenblicklich befinden wir uns in einer Phase, in der versucht wird, die vorhandenen und unumstritten erfolgreichen Kombinationschemotherapieschemen - auch das Marburger Therapieschema gehört hierzu - zu optimieren (16).

Angestrebt wird eine möglichst weitgehende Individualisierung der Therapie. Voraussetzung hierfür ist eine Verbesserung der klinischen Kooperation, d.h. das Zustandekommen großer überregionaler Studien, die eine weitgehende Einengung der Indikation für einzelne Zytostatika-Schemen zulassen. Ebenfalls der Individualisierung der Therapie dient die Entwicklung prätherapeutischer Sensibilitätstest. Hierdurch soll die Verabreichung von im speziellen Fall unwirksamen Zytostatika verhindert und die Wirkung von erfolgreichen Medikamenten potenziert werden. An geeigneten und praktikablen Sensibilitätstest wird zur Zeit gearbeitet (89). Eine weitere Verbesserung der zytostatischen Therapie beim Mammacarcinom verspricht man sich von der Kombination der Chemotherapie mit einer Stimulierung der immunologischen Abwehr. Erfolgversprechende Versuche in diesem Zusammenhang werden u.a. von GUTTERMANN (42) und MICKSCHE (66) unternommen. Vielleicht eröffnet die Weiterentwicklung der Immuntherapie auch Patientinnen mit generalisiertem Leiden eines Tages eine kurative Heilungschance.

VII. Zusammenfassung

48 Patientinnen mit metastasierten Mammacarcinomen wurden im Beobachtungszeitraum von Februar 1975 bis März 1978 systematisch mit einer cytostatischen Polychemotherapie behandelt.

Alle Patientinnen erhielten mindestens 6 Therapiezyklen eines modifizierten BRUNNER-Schemas (Endoxan, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Vincristin, Decortin). Blieb die Wirkung auf dieses Schema aus, so wurde ein aggressiveres VAC-Schema (Vincristin, Adriblastin, Cyclophosphamid) gegeben.

Gegenüber einem Vergleichskollektiv von 100 Patientinnen mit Mammacarcinom im IV. Stadium, die von 1955-1965 in der hiesigen Strahlenklinik nur mit Hormonen behandelt worden waren, ergab sich eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit seit Metastasendiagnose von ca. einem Jahr. 30 von 48 Patientinnen (62,5%) reagierten auf die Gabe des modifizierten BRUNNER-Schemas mit Remission. Bei einem Teil der Patientinnen, bei denen das modifizierte BRUNNER-Schema keinen Erfolg zeigte, (37,5%), konnte durch Einsatz des VAC-Schemas doch noch eine Remission beobachtet werden (31%).

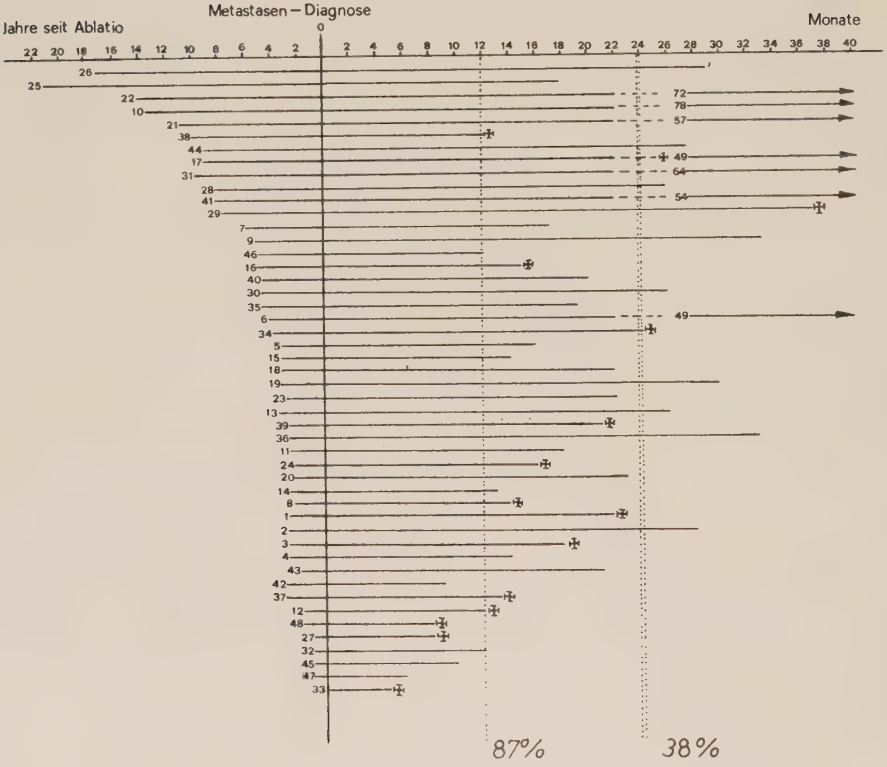
Die Remissionsdauer betrug im Schnitt etwa 6 1/2 Monate.

Insgesamt lassen die Ergebnisse den weiteren Einsatz der Therapie als gerechtfertigt und erfolgversprechend erscheinen.

VIII. Abbildungen und Tabellen

ÜBERLEBENSZEIT (STAND: MÄRZ 1978)

POLYCHEMOTHERAPIE BEI 48 PATIENTEN



Patienten: 48 = 100 %

✠ : 15 = 31 %

Abb.: 3

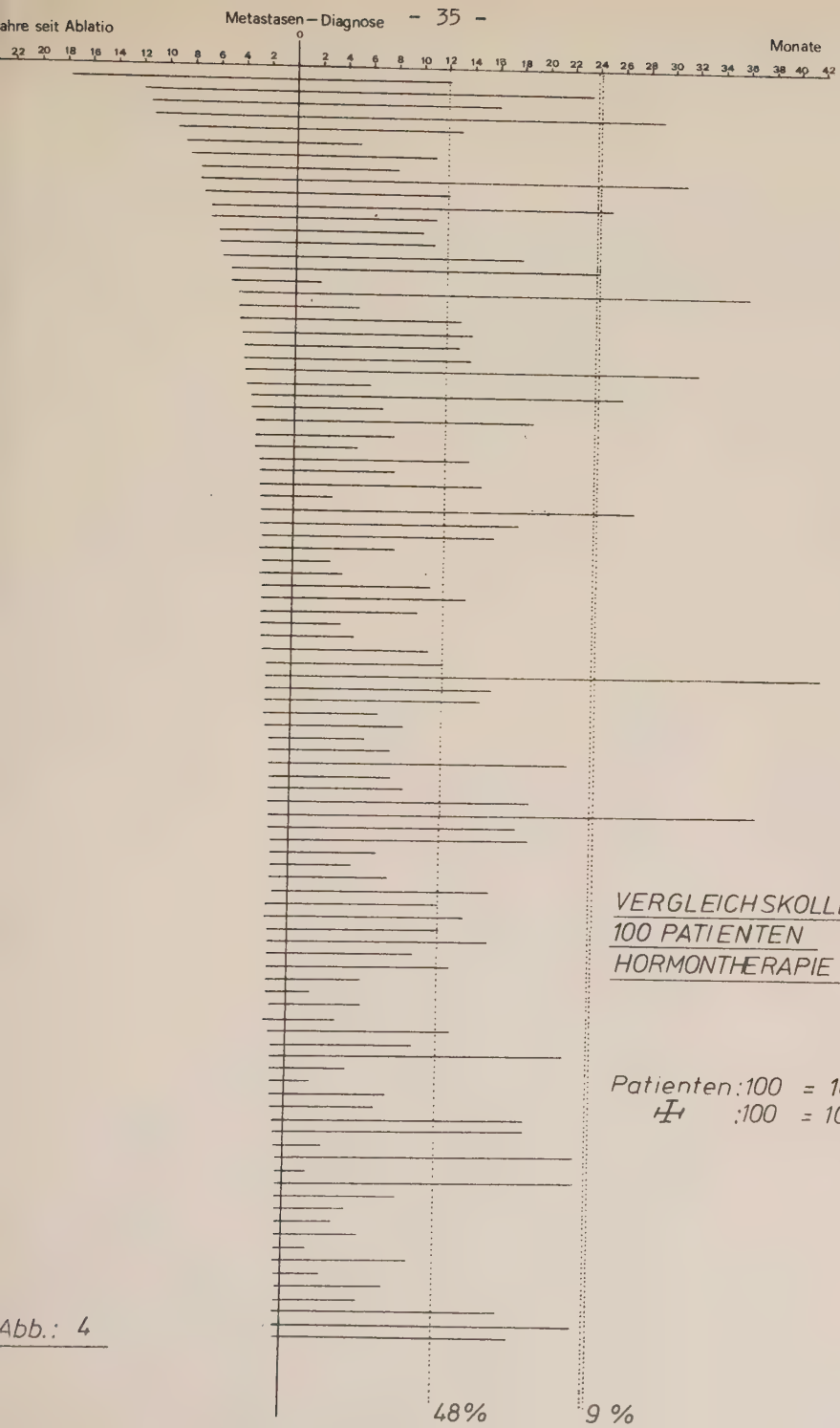

ahre seit Ablatio
Metastasen – Diagnose
Monate
22 20 18 16 14 12 10 8 6 4 2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42
VERGLEICHSKOLLEKTIV
100 PATIENTEN
HORMONTHERAPIE
Patienten: 100 = 100 %
+I+ : 100 = 100 %
48%
9 %

Abb.: 4

ALTER —— ÜBERLEBENSZEIT

bis 50 Jahre

Pat.: 12 = 25 %
✝ : 8 = 67 %

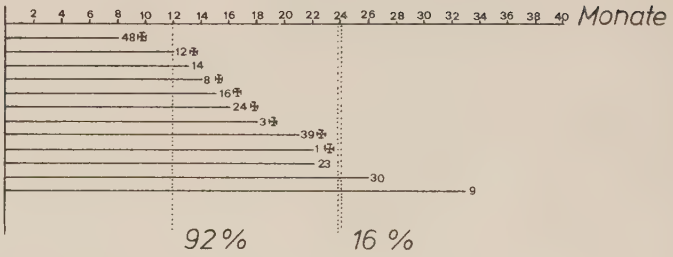


Abb.: 5a

über 50 Jahre

Pat.: 36 = 75 %
✝ : 7 = 19 %

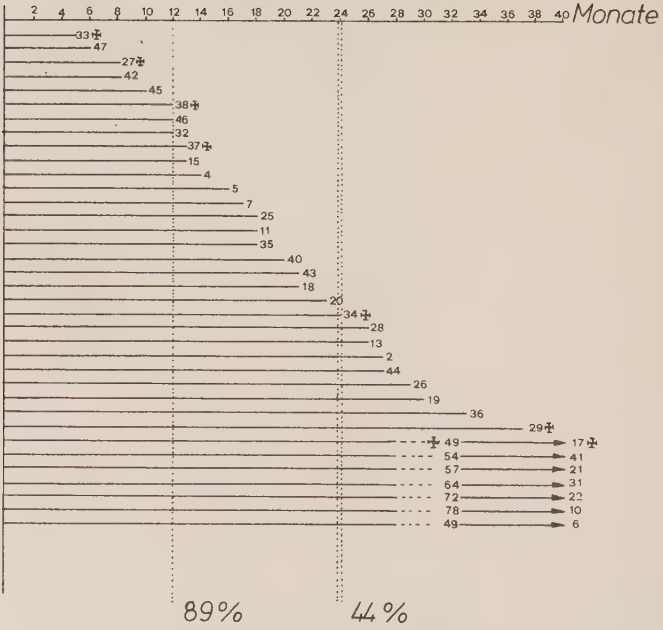


Abb.: 5b

HISTOLOGIE DES PRIMÄRTUMORS —— ÜBERLEBENSZEIT

HISTOLOGIE: solid
Pat.: 12 = 25 %
✝ : 4 = 33 %

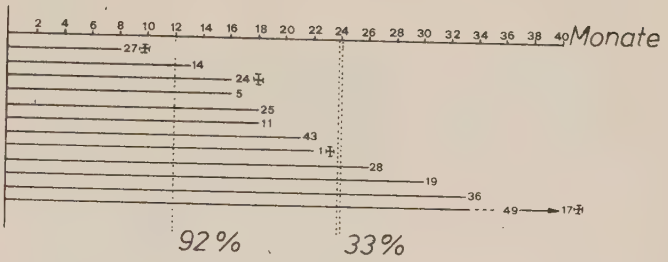


Abb.: 6 a

HISTOLOGIE: scirrhös
Pat.: 16 = 33 %
✝ : 4 = 25 %

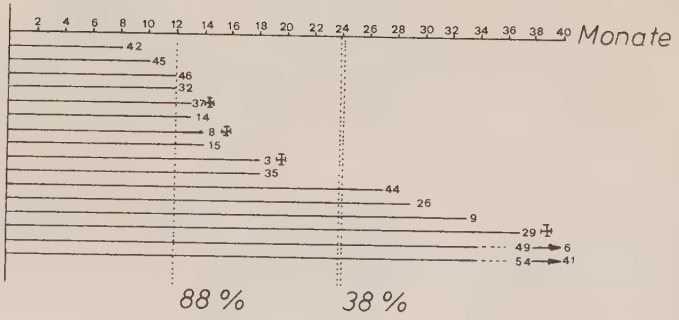


Abb.: 6 b

HISTOLOGIE:
solid/scirrhös
Pat.: 9 = 19 %
✝ : 3 = 33 %

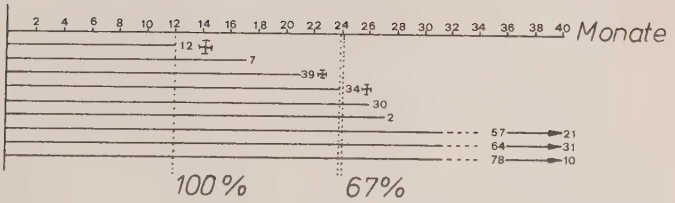


Abb.: 6 c

MENOPAUSE —— ÜBERLEBENSZEIT

PRÄMENOPAUSAL

Pat.: 21 = 43%
✠ : 10 = 48%

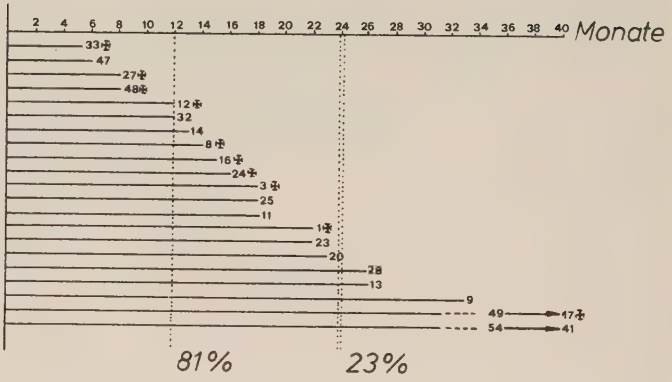


Abb.: 7a

POSTMENOPAUSAL

Pat.: 27 = 57 %
✠ : 5 = 18 %

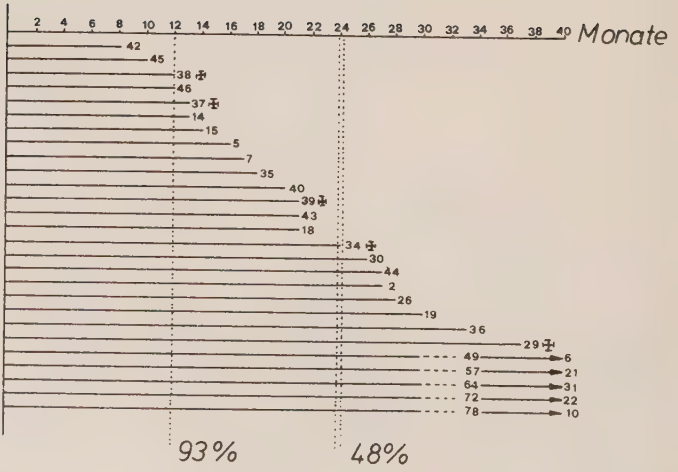


Abb.: 7b

AXILLA - LYMPHKNOTEN - METASTASEN BEI ABLATIO — ÜBERLEBENSZEIT

MIT AXILLA - LK METASTASEN

Pat.: 35 = 73 %
✝ : 12 = 34 %

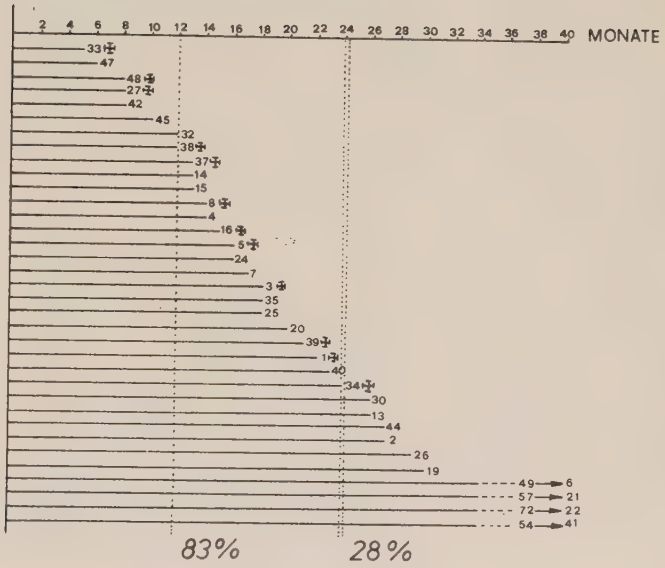


Abb.: 8a

OHNE AXILLA - LK METASTASEN

Pat.: 13 = 27%
✝ : 3 = 23%

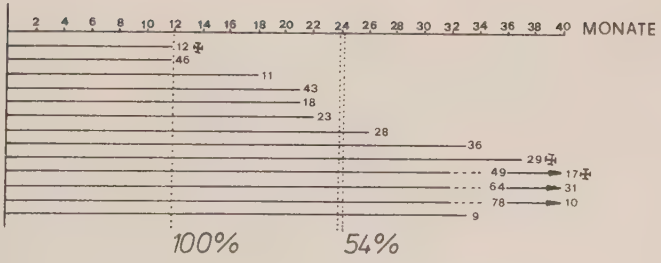


Abb.: 8b

ART DER METASTASEN —— ÜBERLEBENSZEIT

Knochenmetastasen

9 Pat. = 19 %
✝ : 3 = 33 %

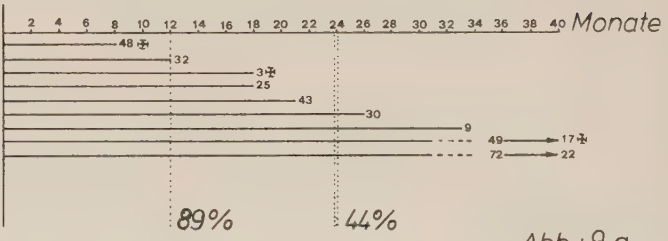


Abb.: 9 a

Weichteilmetastasen

18 Pat. = 38 %
✝ : 7 = 39 %

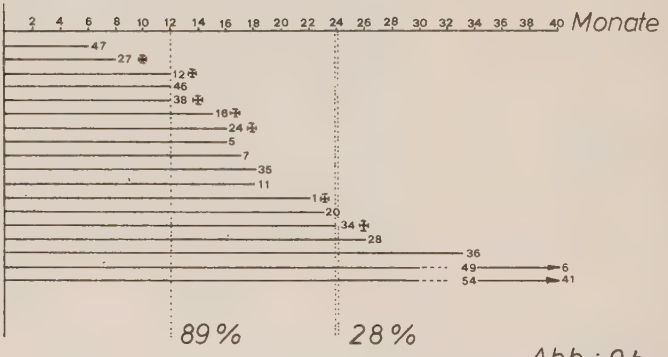


Abb.: 9 b

Knochen- und
Weichteilmetastasen

21 Pat. = 43 %
✝ : 5 = 24 %

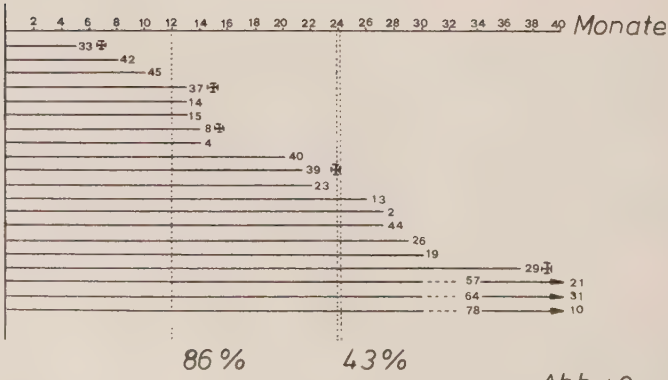


Abb.: 9 c

REMISSIONSRATE (BRUNNER-SCHEMA)

Gesamtzahl der Patientinnen:		48	100%	
Remission	:	30	62%	
Progression	:	18	37,5%	Tab. 2

REMISSIONSRATE(VAC-SCHEMA)

Gesamtzahl der Patientinnen:		13	100%	
Remission	:	4	31%	
Progression	:	9	69%	Tab. 3

REMISSIONSRATE - Alter

Remissionsrate aller Patientinnen:	62,5%	
bei Patientinnen bis 50 Jahre :	50 %	
bei Patientinnen über 50 Jahre :	66 %	Tab. 4

REMISSIONSRATE - MENOPAUSE

Remissionsrate aller Patientinnen:	62,5%	
prämenopausal	52 %	
postmenopausal	67 %	Tab. 5

REMISSIONSRATE - ART DER METASTASEN

Remissionsrate aller Patientinnen:	62,5%	
bei Knochenmetastasen :	56 %	
bei Weichteilmetastasen :	72 %	
bei Knochen- und Weichteilmet. :	57 %	Tab. 6

REMISSIONSRATE MODIFIZIERTES BRUNNER-SCHEMA NACH 9 ZYKLEN

Gesamtzahl der Patientinnen:		30	100%	
Remission	:	16	53%	
Progression	:	14	47%	Tab. 7

REMISSIONSRATE MODIFIZIERTES BRUNNER-SCHEMA NACH 12 ZYKLEN

Gesamtzahl der Patientinnen:		18	100%	
Remission	:	9	50%	
Progression	:	9	50%	Tab. 8

REMISSIONSRATE BEZOGEN AUF METASTASEN (BRUNNER-SCHEMA)

	Gesamtzahl d. Patientinnen	Remission	Progression
A Knochen-metastasen	30	60%	40%
B Lungen-metastasen	26	66%	44%
C Pleura-metastasen	19	78%	22%
A + B + C	75	67%	33%

Tab. 9

REMISSIONSZEITEN (BRUNNER-SCHEMA)

	Patientin mit:	Remissionszeit in Monaten (Teilremissionen)	Remissionszeit Monaten (Totalremission)	Mittel
A	nur Knochen-metastasen	2, 2 1/2, 4, 5, 6, 6, 7	5	5
B	nur Weichteil-metastasen	1 1/2, 1 1/2, 3, 3, 3, 4, 6, 7, 8, 13	3, 4, 9	5
C	Knochen- und Weichteil-metastasen	2 1/2, 5, 6, 7, 9, 10 , 12, 22	5	9
A + B + C				6,3

Tab. 10

ANZAHL VERABREICHTER THERAPIEZYKLEN

mindest. verabreichte Zyklen modif.BRUNNER	VAC	Patienten	
6		48	100%
9		30	63%
12		18	38%
12		4	8%
	3	13	100%
	6	4	31%

Tab. 11

ALTER DER PATIENTINNEN

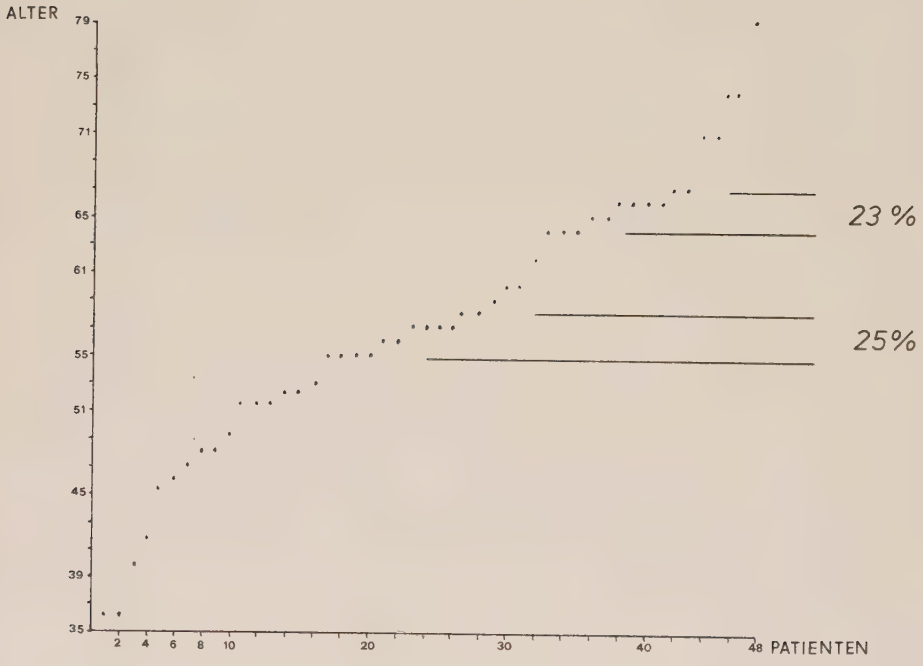


Abb.: 10

Tab. 12: HISTOLOGIE DES PRIMÄRTUMORS

solid	scirrhös	solid/scirrhös	kein histol.Befund
12	16	9	11

Tab. 13: ART DER FERNMETASTASEN

Gesamtzahl	101	100%
Knochenmetastasen	30	30%
Lungenmetastasen	26	26%
Pleurametastasen	19	19%
Hautmetastasen	9	9%
Lebermetastasen	8	8%
Hirnmetastasen	3	3%
Aderhautmetastasen	2	2%
Ovarialmetastasen	1	1%
Peritonealmetastasen	1	1%

Tab. 14: VORBEHANDLUNG DER METASTASEN

	Palliativ-Bestrahlung	Ovarektomie Radiomenolyse	Andro-gene	Gesta-gene	Zyto-statika
Anzahl d.Fälle	25	22	26	21	9

Tab. 15:
LITERATURÜBERSICHT: REMISSIONSRATE

Autor, Jahr	Schema	Remissionsrate	Lit.stelle
BRUNNER, 73	Schweizer Sch.CHP	64%	(14)
GALLMEIER, 73	"	57%	(40)
GALLMEIER, 74	COOPER-Sch. CMFVP	65%	(41)
REMIREZ, 75	"	62,5%	(75)
BONADONNA, 74	CMF	67%	(10)
CREECH, 74	"	45%	(25)
BONADONNA, 75	"	60%	(11)
BULL, 75	"	62%	(17)
BRAMBILLA, 76	"	68%	(12)
CREECH, 76	"	55%	(26)
CANELLOS, 74	CMFP	64%	(21)
CORDER, 75	"	73%	(24)
SALMON/JONES 74	AC	84%	(78)
SALMON/JONES,75	"	80%	(82)
LLOYD, 75	"	80%	(60)
CARDENAS, 75	VAC+FUM+BCG	69%	(19)
TASHIMA, 75	"	65%	(85)
BLUMENSCHEIN 74/75	FAC	76%)	(7)(8)
SMALLEY, 75	"	47%	(81)
DE JAGER, 75	"	61%	(30)
HÖFFKEN, 76	"	73%	(51)
HORTOBAGYI, 76	FAC+BCG	73%	(52)
LIPPMANN, 76	CAMF	68%	(59)
DE JAGER, 76	"	65%	(31)

IX. Literaturverzeichnis

1. ANSFIELD,F.J. RAMIREZ,G. KORBITZ,B.C., DAVIS,H.L. : Five drug therapy for advanced breast cancer - A Phase I study. In: Cancer Chemoth.Rep. 55: 183-187, 1971

2. BACLESSE, F. : Die Röntgentherapie als alleinige Behandlungsmethode des Brustkrebses. In: Strahlenther. 83 (1950) 420

3. BAUM,K. : The curability of breast cancer. In: Brit.med.J. 1976 I, 433-442

4. BEATSON, G.T. : On the treatment of inoperable carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. In: Lancet 1896 II, 104-107, 162-165

5. BELLER,F.K. : Chirurgische Behandlung des Mammacarcinoms. Vortrag auf d.Deutsch.Röntg.-kongreß, Münster 1977

6. BEYER,H. : Diagnostik und Therapie des Mammacarcinoms. Vortrag im St.Krh.Korbach vom 30.11.77

7. BLUMENSCHEIN,G.R., GARDENAS,J.O., FREIREICH,E.J., GOTTLIEB,J.A. : FAC-chemotherapy for breast cancer. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 15, 193 ASCO, Abstr. 839 (1974)

8. BLUMENSCHEIN,G.R., GARDENAS,J.O., LIVINGSTON,R.B., EINHORN,L.H., FREIREICH,E.J., GOTTLIEB, J.A. : 5-FU, adriamycin, and cyclophosphamide (FAC) combination chemotherapy for metastatic breast cancer. In: Clin. Res. 23, 3, 336 A (1975)

9. BONADONNA,G., BRUSAMOLNO,E., VALAGUSSA, P., ROSSI,A.. BRUGNATELLI,L., BRAMBILLA,C. DE LENA,M., TANCINI, G., BAJETTA, E., MUSUMECI,R., VERONESI,U. : Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. In: New Engl.J.Med. 294, 405-410 (1976)

10. BONADONNA,G., BRAMBILLA,C., DE LENA,M., VERONESI,U. Controlled study with multiple drug combination in advanced breast cancer. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer. Soc.clin.Oncol. 15, 176, ASCO Abstr. 768 (1974)

11. BONADONNA,G., BRAMBILLA,C., BAJETTA,E., TANCINI,G., GASPARINI,M., FOSSATI,F., DE PALO,G.M. : Adriamycin used in combination with conventional agents in the treatment of solid tumors. In: GHIONE,M., FETZER,J., MAIER,H.: Ergebnisse der Adriamycin-Therapie. (2.) Adriamycin-Symposium, Frankf./Main 1974; pp. 127-143 Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1975

12. BRAMBILLA,C. DE LENA M., ROSSI,A., VALAGUSSA,P., BONADONNA,G. : Response and survival in advanced breast cancer after two non-cross-resistant combinations. In: Brit. med.J. 1, 801-804 (1976)

13. BRAUN,E. QUEISSER,W. Behandlung des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Fortschr.Med. 93, 1764ff. (1975)

14. BRUNNER,K.W., MARTZ,G., SENN,H., OBRECHT,P., ALBERTO,P., MELCHERT,F. : Kontrollierte Untersuchungen über cytostatische Kombinationstherapien beim metastasierenden Mammacarcinom. In: Internist 14, 643-652 (1973)

15. BRUNNER,K.W. : Neuere Aspekte der internistischen Therapie des Mammacarcinoms. In: Solide Tumoren, Hämoblastosen - Neue Möglichk.d.Chemoth. Hrsg. J.Fetzer, D.Füllenbach, H.Gabel. Freiburg: Kehrer Offset KG 1977

16. BRUNNER,K.W. : Entwicklung und Probleme der internistischen Krebstherapie. In: Solide Tumoren, Hämoblastosen - Neue Möglichk. der Chemotherapie. Hrsg. J.Fetzer, D.Füllenbach, H.Gabel. Freiburg: Kehrer Offset KG 1977

17. BULL,J., TORMEY,D., FALKSON,G., BLOM,J., PRELIN,E., CARBONE,P. : A comparison of cyclophosphamide, adriamycin on 5-FU versis cycloph., MTX an 5-FU in metastatic breast cancer. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 16,246 ASCO Abstr. 1102 (1975)

18. CARBONE,P. : Chemotherapy in the treatment strategy of breast cancer. In: Cancer 36, 633 (1975)

19. CARDENAS,J.O. BLUMENSCHEIN,G.E. GUTTERMANN,J.U., FREIREICH,E.H., GOTTLIEB,J.A. : Sequential combination chemoimmunotherapy for advanced metastatic breast cancer. In: Proc.Amer.Ass. Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 16, 231, ASCO Abstr. 1041 (1975)

20. CARTER,S.K. : Single and combination nonhormonal chemotherapy in breast cancer. In: Cancer 30, 1543-1555 (1972)

21. CANELLOS,G.P., DE VITA,V.T., GOLD,G.L., CHABNER,B.A., SCHEIN,P.S., YOUNG,R.C. : Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast carcinoma. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 15, 37, AACR Abstr. 148 (1974)

22. CANELLOS,G.P., DE VITA,V.T., GOLD,G.L., CHABNER,B.A., SCHEIN,P.S., YOUNG,R.C. : Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma. In: Brit.med.J. 218-220 (1974)

23. COOPER,R. : Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer. In: Proc. Am.Assoc.Cancer Res. 10:15 (1969)

24. CORDER,M.P. STONE,W.N., JUSTICE,G.R., HERBST,K.D., FLANNERY,E.P. : Combination chemotherapy with or without leucoverin in the treatment of poor risk breast cancer patients. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Cancer Soc.clin.Oncol. 16, 202 AACR Abstr. 805 (1975)

25. CREECH,R., CATALANO,R., MASTRANGELO,M., ENSTROM,P. : An effective low dose three drug treatment regimen for metastatic breast cancer. In: Proc.Amer.Ass. Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 15, 179 ASCO Abstr. 783 (1974)

24. CREECH,R., HOLROYDE,C., CATALANO,R., KOONS,L., MILLER,D., ENGSTROM,P. : Low dose CMF vs. CAMF treatment for metastatic breast cancer. In: Proc. Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc. clin.Oncol. 17, 259, ASCO Abstr. C 91 (1976)

27. DE LENA,M. : Adriamycin plus Vincristin compared to and combined with Cyclophosphamide, MTX, and 5-FU for advanced breast cancer. In: Cancer 35 (1975) 1108

28. DOLD,W., SACK,H. : Praktische Tumortherapie. In: Thieme-Verlag Stuttgart (1975) 268

29. DE VITA,V.T. : Combination versus single agent chemotherapy, a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. In: Cancer 35 (1975) 98

30. DE JAGER,R. KAUFMANN,R., OCHOA,M., KRAKOFF,J.H. : Chemotherapy of advanced breast cancer with a combination of cytoxan, adriamycin, and 5-Fu (CAF). In:

Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer. Soc.clin.Oncol. 16, 273, ASCO Abstr. 1209 (1975)

31. DE JAGER,R. PINSKY,C., KAUFMANN,R., OCHOA,M., OETTGEN,H., KRAKOFF,J.H. : Chemotherapy of advanced breast cancer with a combination of cyclophosphamide, adriamycin, MTX, and 5-FU with and without c-parvum. In: Proc. Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin. Oncol. 17, 296, ASCO Abstr. C 240 (1976)

32. DELOUCHE,G., BOUCHER-LABORDERIE,J. PICARD,J.D., LE HOUEROU,G., BACHELOT,F., GEST,J. : Le traitement conservateur des cancers du sein opérables. In: Thérapeutiques Non Mutilantes des Cancereuses Du Sein. Symposium International, Strasbourg 1972. Paris: Massen Et Cie 1974

33. DRINGS,P. : Allgemeine Richtlinien zur Anwendung der antineoplastischen Chemotherapie. In: Springer-Verlag 1974 S.19-25: Standardisierte Krebsbehandlung

34. ESSERS,U. : Chemotherapie metastasierender solider Tumoren und Hämoblastosen. In: Enke Verlag Stuttgart 1977

35. FISCHEDICK,O., LUX,H. : Zur Epidemiologie des weibl. Brustkrebses. In: Gynäkologe 10, 123-128 (1977)

36. FISHER,B. : What we have learned and are learning from cooperative clinical trials. In: Gallager, Hrsg.: Early breast cancer detection and treatment, S.141. New York-London-Sidney-Toronto: Wiley & Sons 1975

37. FISHER,B., SLACK,N. H., CAVANAUGH,P.J., GARDNER,B., RAVDIN,R.G. : Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical grial. Ann. Surg. 172, 711 (1970)

38. FRIEDBERG,V. : Mammacarcinom. Gynäkologe 10, 121-122 (1977)

39. FRISCHBIER,H.J., SCHREER,I. : Die radiologische Behandlung des Mammacarcinoms. In: Gynäkologe 10, 169-174 (1877)

40. GALLMEIER,W.M., BRUNTSCH,U., SCHMIDT,C.G. : Die Chemotherapie des metastasierenden Mammacarcinoms Indikation und Ergebnisse. In: Dtsch.med.Wschr. 100, 35-41 (1975)

41. GALLMEIER,W.M., BRUNTSCH,U., SCHMIDT,C.G. : Die Chemotherapie des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Med.Welt 27, 1042-1047 (1976)

42. GUTTERMANN,J.U., CARDENAS,J.O., BLUMENSCHEIN,G.R., HORTOBAGYI,G., BURGESS,M.A., LIVINGSTON,R.B., MAVLIGIT, G.M., FREIREICH,E.J., GOTTLIEB,J.A., HERSH,E.M. : Chemotherapy of advanced breast cancer: prolongation of remission and survival with BCG. In: Brit.med.J. II 1976, 1222

43. HALSTED,W.S. : The results of operations of the cure of cancer of the breast. In: Ann. Surg. 20 (1894), 497

44. HAMMOND,W.G. : Breast cancer treatment: Change without improvement. In: Gallager, Hrsg.: Early breast cancer, detection and treatment, 119. Wiley & Sons 1975

45. HARDER,F., ALLGÖWER,M. : Zur Rolle der Chirurgie in der Behandlung des operablen Mammacarcinoms. In: Ther.Umschr. 33, 792-797 (1976)

46. HARTENSTEIN,R., EHRHARDT,H., PAPE,W. : Internistische Therapie des Mammacarcinoms. In: Fortschr.Med. 95, 1305 (1977)

47. HAYWARD,J. : Hormones and human breastcancer. Recent results in cancer research. Springer-Verlag 1970

48. HENNIGSEN,B., AMBERGER,H. : Die antiöstrogene Therapie des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Dtsch.med.Wschr. 102, 713 (1977)

49. HESS,F. : Neue Möglichkeiten in der Behandlung maligner Tumoren. In: Therapiewoche 27 (1977)

50. HIRSCH, H.A. : Die operative Behandlung des invasiven Mammacarcinoms. In: Gynäkologe 10, 160-164 (1977)

51. HÖFFKEN,K., SEEBER,S., BOECKER,W.R., HERSH,E. : Adriamycin, Cyclophosphamid und Fluorouracil in der Therapie des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Z. Krebsforsch. 86, 135-145 (1976)

52. HORTOBAGYI,G., GUTTERMANN,H., BLUMENSCHEIN,G., MAVLIGIT,G., HERSH,E. Chemoimmunotherapy of metastatic breast cancer: Prolongation of remission and survival with BCG. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer. Soc.clin.Oncol. 17 275, ASCO Abstr. C 155 (1976)

53. JENSEN,E.V., BLOCK,G.E., SMITH,S., KYSER,K., DE SOMBRE,E.R. : Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. In: Nat. Cancer Inst. Monogr. 34, 55-70 (1971)

54. JUNGI,W.F. : Neue Möglichkeiten in der Behandlung des Mammacarcinoms. In: Solide Tumoren, Hämoblastosen, Band 2, Springer-Verlag (1977)

55. KAAE,S., JOHANSEN,H. : Ablatio mammae und postoperative Strahlentherapie des Mammacarcinoms. In: Strahlentherapie 147, 375 (1974)

56. KAUFMANN,H. : Strahlentherapie - Wahrscheinlichkeitsberechnungen 130, S.81ff (1966)

57. LEIS,H.P. : Surgery for early breast cancer: Is there a place for less-than-radical mastectomy? A panel discussion. In: Gallager, Hrsg.: Early breast cancer, detection and treatment, S.128. Wiley & Sons 1975

58. LEWITT,S.H., MAC HUGH,R.B., SONG,C.W. : Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. In: Cancer (Philad.) 39, 924 (1977)

59. LIPPMANN,A.J., CUSTODIO,M.C., COHEN,F.B. : Combination chemotherapy in metastatic breast cancer using cyclophosphamide, adriamycin, MTX and 5-FU. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 17,270 ASCO Abstr. C 133 (1976)

60. LLOYD,R.E. JONES,S.E., SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP MEMBERS : Phase II trial of adriamycin and cyclophosphamide: a Southwest Oncology Group pilot study. In: Proc. Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc. clin.Oncol. 16, 265, ASCO Abstr. 1179 (1975)

61. McWHIRTER,R. : Simple mastectomie and radiotherapy in the treatment of breast cancer. In: Brit.J.Radiol. 28, 128 (1955)

62. MAAS, H. : Endokrine Behandlung des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Gynäkologe 10, 183-187 (1977)

63. MARTZ, G. : Die hormonale und cytostatische Behandlung des Mammacarcinoms. In: Gynäkologe 3, 38 (1970)

64. McGUIRE,W.L., HORWITZ,K.B., PEARSON, O.H., SEGALOFF, A. : Current status of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer. In: Cancer (Phil.) 39, 2934 (1977)

65. MELCHERT,F. : Die cytostatische Behandlung beim Mammacarcinom. In: Gynäkologe 10 175-182 (1977)

66. MICKSCHE,M. : Beeinflußbarkeit des Immunstatus von Krebspatienten durch Chemotherapie. In: Wien.med.Wschr. 125, 729 (1975)

67. NAGEL,G.A. : Behandlung des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Solide Tumoren, Hämoblastosen, 2.Band, Springer-Verlag 1977

68. NOER,R.J. : Breast adjuvant chemotherapy. Effectiveness of Thio-TEPA as adjuvant to radical mastectomy for breast cancer. A preliminary report. In: Cancer Chemother.Rep. 16, 137 (1962)

69. OSSWALD,H. : Grundlagen der antineoplastischen Chemotherapie. In: Standardisierte Krebsbehandlung, Springer-Verlag 1974

70. OTT,G. : Brustkrebs. In: Standardisierte Krebsbehandlung. Springer-Verlag 1974

71. OBRECHT,J.P. : Die Hormon- und Chemotherapie des metastasierenden Mammacarcinoms der Frau. In: Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 63, 109-114 (1974)

72. PATEY,D.H., DYSON,W.H. : The prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. In: Brit.J.Cancer 2, 7-13 (1948)

73. PRIESTMANN,T. : Vergleich der Hormon- und Zytostatikatherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs. In: Brit.Med.Journal 1, 1977

74. ROBBINS,G.F. : The case for radical surgery. In: Stoll,B.A. (Hrsg.), Brest cancer management, early and late, S.25. London: Heinemann Medical Books 1977

75. RAMIREZ,G., KLORZ,J., STRAWITZ, J.G., WILSON,W.L., CORNELL,G.N., MADDEN,R.E., MINTON, J.P., CENTRAL ONCOLOGY GROUP : Combination chemotherapy in breast cancer. In: Oncology 32, 101-108 (1975)

76. ROTTE,K., CAFFIER,H. : Hormon- und Zytostatikatherapie des Mammacarcinoms. In: Med.Klinik 72, Nr.31, 1977

77. SEEBER,S., SCHMIDT,C.G. : Was ist gesichert in der Chemotherapie solider Tumoren? In: Internist 18, 631-641 (1977)

78. SALMON,S.E., JONES,S.E. : Chemotherapy of advanced breast cancer with a combination of adriamycin and cyclophosphamide. In: Proc.Amer. Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin. Oncol. 15, 90, AACR Abstr. 359 (1974)

79. SCHINZINGER,A. : Über carcinoma mammae. In: Zentralblatt Chir. 16, 55 (1889)

80. SENN,H.J., JUNGI, W.F., AMGWERD,R., SRENGER,F., ENGELHARST,G., HEINZ,Ch., WICK,A. : Befristete postoperative Chemo-Immuno-Nachbehandlung bei radikal operiertem Mammacarcinom. Schweizerische Krebstagung, Lugano 1976

81. SMALLEY,R., BORNSTEIN,R. : CAF-treatment of metastatic breast cancer. In: Proc.Amer.Ass.Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 16, 265, ASCO Abstr. 1177 (1975)

82. STEPHEN,E., JONES,M.D., BRIAN,G. DURIE,M.E., SYDNEY, E., SALMON,M.D. : Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide for advanced breast cancer. In: Cancer 36: 90-97 (1975)

83. STJERNSWÄRD,J., VÁNKY,F., JONDAL,M., WIGZELL,H., SEALY,R. : Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripherel blood induced by irradiation for mammary carcinoma. In: Lancet 1972 I, 1352

84. STOLTZENBACH,G., NOWAKOWSKI,H. : Hormon- und Zytostatikatherapie des metastasierenden Mammacarcinoms. In: Dtsch.Med. Wschr. 102 (1977)

85. TASHIMA,C.K., BLUMENSCHEIN,G.R., GUTTERMANN,J.U. : Comparison of adriamycin combination drug program with BCG Immunotherapy vs. MER Immunotherapy for metastatic breast cancer. In: Proc.Amer.Ass. Cancer Res. & Amer.Soc.clin.Oncol. 17, 288 ASCO Abstr. C 207 (1976)

86. TASKINEN,P.J., LILJA,M., TIKKA,V. : Five-year experience with modified postoperative telecobalt plus roentgen therapy for breast cancer. In: Therapeutiques Non Mutilantes des Cancereuses Du Sein. Symposium International, Strasbourg 1972. Paris: Masson et Cie 1974

87. TORMEY,D.C. : Adriamycin in breastcancer: An overview of studies. Cancer Chemoth.Rep. 3, 319 (1975)

88. TAYLOR,S.G. : Combination chemotherapy for advanced breast cancer - randomized comparison with single drug therapy. In: Proc. Am.Soc.Clin.Oncol. 15 (1974) 175

89. VOLM,M., KAUFMANN,M., MATTERN,J., WAYSS,K. : Möglichkeiten und Grenzen der prätherapeutischen Sensibilitätstestung von Tumoren gegen Zytostatika im Kurzzeittest. In: Schweiz.med.Wschr. 105, 74 (1975)

90. ZINSER,H.K. : Frühdiagnostik und Klinik des Mammacarcinoms. In: Med.Welt 27, 1015-1017 (1976)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hess für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die Überlassung des Themas danken.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Riester für die mir entgegengebrachte Unterstützung bei der Arbeit.

Ebenfalls zu danken habe ich dem Pflegepersonal der Strahlenklinik, insbesondere der Oberschwester Elfriede und dem Oberpfleger Weimer.

Lebenslauf

Am 24.04.1952 wurde ich, Bruno Wessel, als Sohn des Angestellten Bruno Wessel (sen.) und der Hausfrau Elisabeth Wessel geborene Schmitt in Fronhausen an der Lahn geboren.
Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Fronhausen und wechselte dann auf das Gymnasium Herderschule in Gießen. Nachdem ich mich in der Oberstufe für den Naturwissenschaftlichen Zweig entschieden hatte, schloß ich meine Schulzeit im Juni 1971 mit dem Abitur ab. Nach zwei Jahren Zugehörigkeit zur Bundeswehr nahm ich zum Wintersemester 1973 das Studium der Zahnheilkunde in Marburg auf. Nach meinem 10. Studiensemester werde ich mich jetzt im Sommer 1978 zur Zulassung zum Staatsexamen bewerben.

Meine akademischen Lehrer an der Universität Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Ahrens, Amon, Balser, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dennhard, Friedrich, Flórez, Haberich, Hennis, Hering, Hess, Janke, Karlson, Klötzer, Lehmann, Maroske, Niemeyer, Petry, Rupec, Richter, Schienbein, Schmidt, Schiff, Schmitz-Moormann, Spröggel, Schulte-Hermann, Wendt, Wesemann.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Beitrag zur cytostatischen Chemotherapie des metastasierten Mammacarcinoms"

in der Strahlenklinik der Universität Marburg
unter Leitung von Herrn Prof. Hess
mit Unterstützung durch Herrn Dr. Riester
ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 15.12.1978